



(19)

(11) Publication number:

**05117268 A**

Generated Document.

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(21) Application number: **03304219**(51) Intl. Cl.: **C07D401/12 A61K 31/44 A61K 31/47  
C07D401/14**(22) Application date: **22.10.91**

(30) Priority:

(43) Date of application  
publication: **14.05.93**(84) Designated contracting  
states:(71) Applicant: **YOSHITOMI PHARMACEUT IND  
LTD**(72) Inventor: **KAWAKITA TAKESHI  
YAMAGUCHI HIROKO  
HAGA KEIICHIRO  
IKEDA TAKASHI  
YOKOYAMA YOSHIHITO**

(74) Representative:

**PYRIDINE COMPOUND**

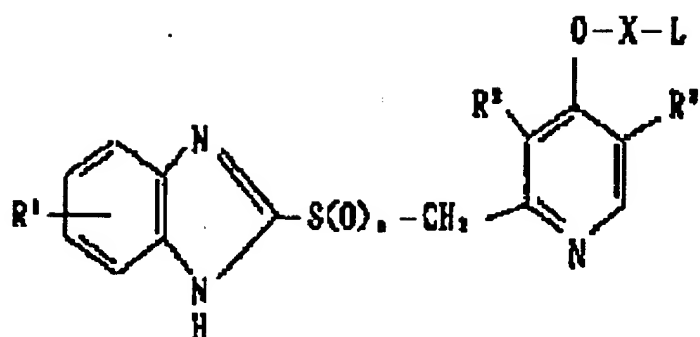
(57) Abstract:

**PURPOSE:** To obtain a new compound useful as a during for antiulcer action, gastrointestinal cell protecting action, action for preventing recrudescence and palindromia of ulcer, antimicrobial action against *Helicobacter pylori*.

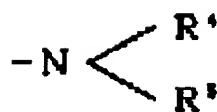
**CONSTITUTION:** A compound of formula I [R1 is H, halogen, alkyl, alkoxy, alkoxycarbonyl or haloalkyl; (n) is 0-2; R2 and R3 are H, halogen or alkyl; X is alkylene; L is formula II (R4 and R5 are alkyl, cycloalkyl, etc.; X-L is formula III [(m) is 1-3; R6 is phenylalkyl; Y is H, halogen, alkyl, etc.)], e.g. 2-[3-methyl-4-(2-(N-benzyl-N-cyclohexylamino)ethoxy)pyridyl]-methylthio-1H-imidazole. The compound is obtained by reacting a compound of formula IV with a compound of

formula V (Z is halogen, sulfonyloxy, etc.) and oxidizing the resultant compound of formula VI.

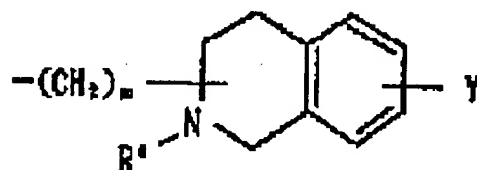
COPYRIGHT: (C)1993,JPO&Japio



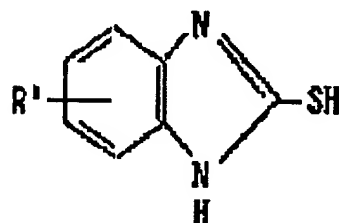
I



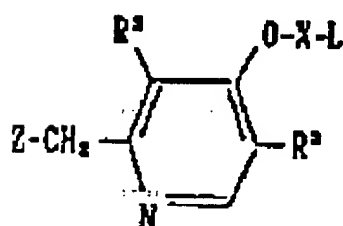
II



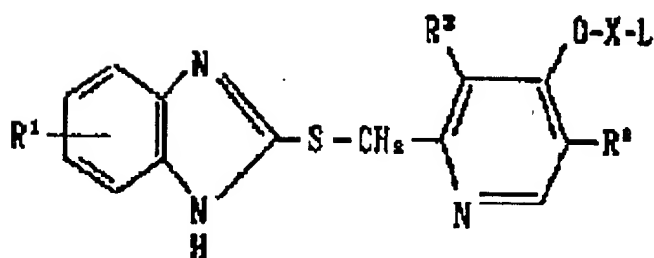
III



IV



V



VI

9

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-117268

(43)公開日 平成5年(1993)5月14日

(51)IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 401/12	2 3 5	8829-4C		
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
31/47	A D Z	7252-4C		
C 0 7 D 401/14		8829-4C		
// (C 0 7 D 401/12				

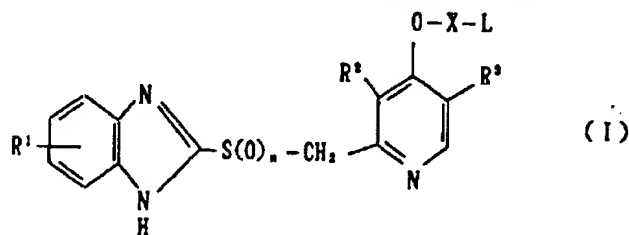
審査請求 未請求 請求項の数1(全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平3-304219	(71)出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町 2丁目 6番 9号
(22)出願日	平成3年(1991)10月22日	(72)発明者	川北 武志 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社中央研究所内
		(72)発明者	山口 裕子 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社中央研究所内
		(72)発明者	芳賀 慶一郎 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社中央研究所内
		(74)代理人	弁理士 高宮城 勝
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ビリジン化合物

(57)【要約】 (修正有)

【構成】 一般式 (I) で表わされる化合物。



[式中、R<sup>1</sup>は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、nは0、1または2を、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、Xはアルキレンを、Lは式：-NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> (具体的には、N-ベンジル-N-シクロアルキルアミノ、N-エチル-N-(1-ナフチ

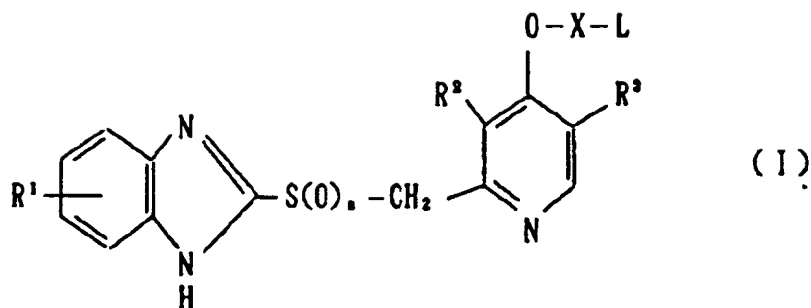
ルメチル) アミノ等を示す) を示すか、または-X-Lが1、2、3、4-テトラヒドロイソキノリン-3-イルメチル等を示す]

【効果】 この化合物は抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、潰瘍の再燃再発防止作用、ヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用を有し、医薬として有用である。

81

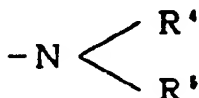
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 一般式



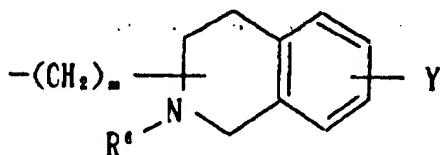
〔式中、 $R^1$ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコシカルボニルまたはハロアルキルを、 $n$ は0、1または2を、 $R^2$ 、 $R^3$ は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、 $X$ はアルキレンを、 $L$ は式：

## 【化2】



により表される基（ここで、 $R^4$ 、 $R^5$ は同一または異なってそれぞれアルキル、シクロアルキル、または置換基を有していてもよいフェニルアルキル、ナフチルアルキルもしくはテトラヒドロナフチルを示す。ただし、 $R^4$ 、 $R^5$ ともアルキル、または置換基を有していてもよいフェニルアルキル、または一方がアルキル、他方が置換基を有していてもよいフェニルアルキルは除く。）を示すか、または $-X-L$ が

## 【化3】



により表される基（ここで、 $m$ は1～3の整数を、 $R^6$ はアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキルを、 $Y$ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシまたはハロアルキルを示す。）を示す。）により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、潰瘍の再燃再発防止作用、胃酸分泌抑制作用および／あるいはヘリコバクター・ピロリに対する抗菌作用などを有する新規なピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩に関する。

## 【0002】

【従来の技術】近年、抗潰瘍剤として開発されているもののなかで、特公昭60-34956号公報に開示されている5-メトキシ-2-〔（4-メトキシ-3、5

## 【化1】

ジメチル-2-ピリジル)メチル)スルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール（一名をオメプラゾールという）の臨床上の有用性が確認されている。その後、多数の化合物が報告されてきており、たとえば、特開平1-6270号、同1-79177号および国際公開WO89/00566号の各公報には、胃酸分泌抑制作用を示し、抗潰瘍薬として有用な化合物が開示されている。また特開平3-173817号公報にはヘリコバクター・ピロリ（旧称キャンピロバクター・ピロリ）に対し、抗菌活性を有する一群の化合物が開示されているが、それらの抗菌活性はアンピシリンなどの抗生物質に比べて非常に弱い。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】消化性潰瘍患者の治療は酸分泌抑制剤が開発されて以来、急速な進展を示しているが、これにともない潰瘍の再燃再発の問題が浮上している。たとえば、 $H_2$ 拮抗剤による治療を受けた患者での12カ月後の再発率は70～90%の高率であると報告されている。一方、ヘリコバクター・ピロリは胃炎、消化性潰瘍患者から高率に検出されていることから、胃炎、消化性潰瘍にヘリコバクター・ピロリの関与が推測されている（グラハム(D. Y. Graham)ガストロエントロロジー(Gastroenterology, 第96巻、第615頁(1989年))。また、ヘリコバクター・ピロリを除菌することにより潰瘍の再燃再発が低くなるという報告も増加している〔ザ・ランセット(The Lancet)第336巻、第755頁(1990年)、同書第337巻、第1614頁(1991年)]。ヘリコバクター・ピロリを除菌する薬剤として抗生物質やビスマス製剤が用いられているが、抗生物質は他の細菌にも影響を与え、長期間の使用は好ましくなく、またビスマス製剤は力価が低く、嘔吐、下痢あるいは中枢性の副作用が発現する。従って、ヘリコバクター・ピロリによる細菌感染の治療に対しては選択的で抗菌力の高い薬剤が望まれている。同様に潰瘍の再燃再発防止のためには、このような特定の抗菌・除菌作用に併せて、抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用などを有する新規な薬剤の開発が望まれている。

## 【0004】

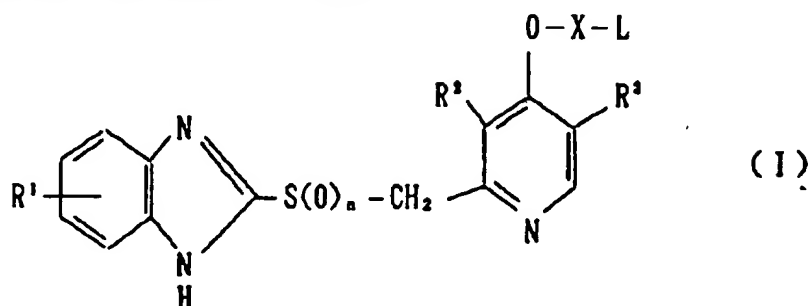
【課題を解決するための手段】上記の課題を解決するた

めに、本発明者らは種々研究を重ねてきたところ、ヘリコバクター・ピロリに対して選択的ですぐれた抗菌作用を有するのみならず、抗潰瘍作用、胃腸細胞保護作用、胃酸分泌抑制作用も合せ持つ化合物を見出し、本発明を

完成するに至った。

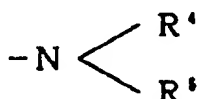
【0005】すなわち、本発明は一般式

【化4】



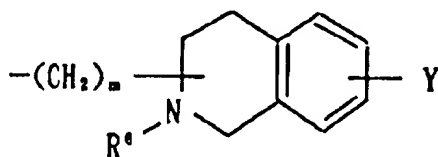
(式中、R¹は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルを、nは0、1または2を、R²、R³は同一または異なって水素、ハロゲンまたはアルキルを、Xはアルキレンを、Lは式：

【化5】



により表される基(ここで、R⁴、R⁵は同一または異なってそれぞれアルキル、シクロアルキル、または置換基を有していてもよいフェニルアルキル、ナフチル、アルキルもしくはテトラヒドロナフチルを示す。ただし、R⁴、R⁵ともアルキル、または置換基を有していてもよいフェニルアルキル、または一方がアルキル、他方が置換基を有していてもよいフェニルアルキルは除く。)を示すか、または-X-Lが

【化6】



により表される基(ここで、mは1~3の整数を、R⁶はアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルアルキルを、Yは水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシまたはハロアルキルを示す。)を示す。)により表されるピリジン化合物またはその医薬上許容し得る塩に関する。

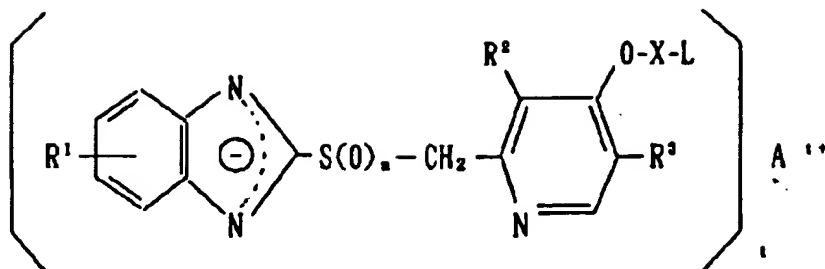
【0006】本明細書中、ハロゲンとは塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を、アルキルとはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第三級ブチル、ペンチル、ヘキシル、オクチル、デシル、ドデシ

ル、オクタデシルなどの炭素数1~20個のアルキルを、アルコキシとはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第三級ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、オクチルオキシ、デシルオキシ、ドデシルオキシ、オクタデシルオキシなどの炭素数1~20個のアルコキシを、アルコキシカルボニルとはメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニルなどの炭素数1~6個のアルコキシカルボニルを、ハロアルキルとはトリフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 3, 3-トリフルオロプロピル、1, 1, 2, 2-テトラフルオロエチル、2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロピルなどの炭素数1~4個のハロアルキルを、アルキレンとはメチレン、エチレン、プロピレンなどの分枝していてもよい炭素数1~6個のアルキレンを、シクロアルキルとはシクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの炭素数3~8個のシクロアルキルを、フェニルアルキル、ナフチルアルキルのアルキルとはメチレン、エチレン、プロピレンなどの炭素数1~6個のアルキレン鎖を、フェニルアルキル、ナフチルアルキルもしくはテトラヒドロナフチルの置換基としては1~3個のハロゲン、アルキル、アルコキシ、ハロアルキル、水酸基、ニトロ、アミノから選ばれる基をそれぞれ意味する。

【0007】本発明の一般式(I)の化合物には種々の異性体が存在し得るが、本発明はこれら異性体の1種またはそれら異性体の混合物を含む。一般式(I)の化合物の製薬上許容し得る塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マロン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩などの酸付加塩および、一般式

【化7】

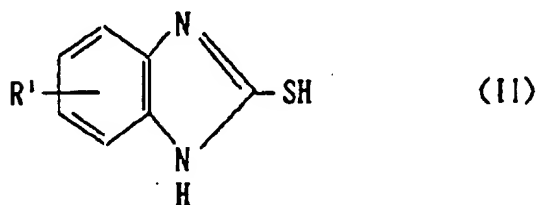
22



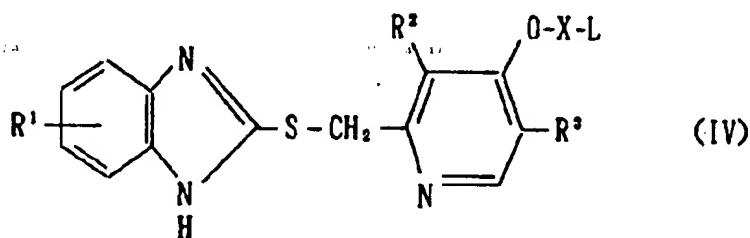
(I')

〔式中、 $t$ は1、2または4であり、 $A^+$ は $Li^+$ 、 $Na^+$ 、 $K^+$ 、 $Mg^{2+}$ 、 $Ca^{2+}$ 、 $Ti^{4+}$ 、 $N^+(R)$ を示し、 $R$ は炭素数1～4個のアルキルである。〕により表される塩があげられる。一般式(I')の化合物において、特にナトリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩が好ましい。また、本発明の化合物は水和物(半水和物、一水和物、セスキ水和物など)や溶媒和物としても存在し、これらも本発明に包含される。

【0008】本発明の一般式(I)の化合物は一般式【化8】



(II)



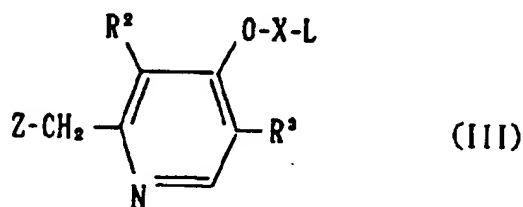
(IV)

〔式中、各記号は前記と同義である。〕の化合物を酸化反応に付すことにより製造される。

【0009】化合物(II)と化合物(III)との反応は通常、反応不活性な溶媒(水またはメタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなど、あるいはそれらの混合溶媒で、好ましくは水性エタノールである。)中、塩基(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウムメトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、金属ナトリウム、トリエチルアミン、ピリジンなど)の存在下に約0℃から用いた溶媒の沸点までの温度、好ましくは20～80℃で、約10分から24時間、好ましくは30分から3時間で進行する。次に、酸化反応に用いられる酸化剤としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、トリフルオロ過酢酸、過マレイン酸、超酸化カリウム、亜臭素酸ナトリウム、次亜

臭素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒)中、有機酸(ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、 $p$ -ニトロ安息香酸、フタル酸など)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃から0℃で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で反応するか、もしくは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好

【化9】



(III)

〔式中、 $Z$ は反応活性な原子または基(ハロゲンまたはメタンスルホニルオキシ、ベンゼンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホニルオキシなどのスルホニルオキシ基など)を示し、他の各記号は前記と同義である。〕により表される化合物、または好ましくはその酸付加塩を反応させて得られる一般式

【化10】

臭素酸ナトリウム、過酸化水素などがあげられる。反応は通常、反応に不活性な溶媒(水またはジクロロメタン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミドあるいはそれらの混合溶媒)中、有機酸(ギ酸、酢酸、プロピオン酸、酪酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、安息香酸、メタクロロ安息香酸、 $p$ -ニトロ安息香酸、フタル酸など)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好ましくは-20℃から0℃で、約5分から24時間、好ましくは約5分から20時間で反応するか、もしくは水またはエタノール、メタノール、プロパノールなどのアルコール系溶媒中、アルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウムなどの水酸化アルカリ)の存在下、-70℃から用いた溶媒の沸点までの温度、通常-50℃から室温、好

ましくは $-20^{\circ}\text{C}$ から $10^{\circ}\text{C}$ で、約5分から24時間、好ましくは1時間から10時間で反応する。

【0010】このようにして生成された化合物(I)は再結晶、カラムクロマトグラフィーなどの慣用手段により単離精製することができる。本発明化合物(I)の光学異性体は反応生成物を分別結晶などに付すことによるか、またはあらかじめ光学分割された原料化合物を用いて上記した反応を行うことにより製造することができる。本発明の一般式(I)の化合物は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、マロン酸、リンゴ酸、酒石酸、コハク酸、メタンスルホン酸などと常法により処理することにより前記した酸付加塩とすることができる。また、一般式(I)の化合物は対応する塩基とを反応させることにより得られる。

#### 【0011】

【作用および発明の効果】本発明の化合物は抗潰瘍作用、胃酸分泌抑制作用、胃腸細胞保護作用、抗下痢作用を有し、消化器系疾患(胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃炎、下痢、大腸炎など)の予防・治療薬として有用である。また、低毒性で、かつ酸などに対し安定であり、血中ガストリン値の上昇が小さいなどの特性を有する。これら本発明化合物の薬理作用はゴーシュ(Ghosi)らの方法

【ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・ファーマコロジー(Br. J. Pharmacol.)第13巻、第54頁(1958年)]等の方法により確かめられる。さらに、本発明化合物は、特にグラム陰性菌、とりわけ微好気性細菌、就中ヘリコバクター・ピロリに代表されるヘリコバクター属の菌に対して選択的で高い抗菌作用を有する。よって、長期連続投与を行っても他の抗菌剤(たとえば、アンピシリン)のように腸内細菌などに影響を与えることはない。従って、本発明化合物はヒトを含む哺乳類のヘリコバクター属による感染症の予防および治療に使用される。

#### 実験例1

本発明の化合物のヘリコバクター・ピロリに対する試験管内抗菌活性を下記の寒天平板希釈法によって求めた。5%馬血清を用い、 $37^{\circ}\text{C}$ 微好気性条件下で72時間培養した試験菌をブルセラ・プロスで希釈し、菌数約 $10^6$ 個/ $\text{ml}$ の菌液を作製した。2倍希釈濃度系列の被検化合物を含有した寒天平板上に、ミクロプランタを使用して希釈菌液をスポット接種し、 $10\%$ 二酸化炭素下 $37^{\circ}\text{C}$ で2日間培養した後、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。

【0012】本発明の化合物を医薬として用いる場合、治療上有効量の化合物(I)またはその医薬上許容し得る塩を医薬として許容される賦形剤、担体、希釈剤、溶解補助剤などの添加剤と混合してカプセル剤、錠剤(糖衣錠、フィルムコート錠も含む)、顆粒剤、注射剤、点滴剤などの剤型として投与することができる。投与量

は経口投与の場合、成人1日当たり約 $0.01\sim 30\text{mg}/\text{kg}$ 、好ましくは $0.1\sim 3\text{mg}/\text{kg}$ であるが、患者の症状、年齢、耐薬性などによって変わり得るものであることはいうまでもない。

#### 【0013】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらにより限定されないことはいうまでもない。

#### 【0014】実施例1

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジン・2塩酸塩3.1gを2-メルカプトベンズイミダゾール1.2gおよび12.5%水酸化ナトリウム7mlを含有するエタノール50ml中に加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 1.05-2.04(m, 10H), 2.20(s, 3H), 2.46-2.76(m, 1H), 2.98および3.95(each t, 4H), 3.76(s, 2H), 4.36(s, 2H), 6.50および8.23(each d, 2H), 7.08-7.06(m, 9H)

#### 【0015】実施例2

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロプロピルアミノ)エトキシ)ピリジン・2塩酸塩2.3gを2-メルカプトベンズイミダゾール1.0gおよび12.5%水酸化ナトリウム6mlを含有するエタノール50ml中に加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後クロロホルムで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロプロピルアミノ)エトキシ)ピリジル)メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm): 0.43-0.60(m, 4H), 1.86-2.06(m, 1H), 2.24(s, 3H), 3.00および4.10(each t, 4H), 3.85(s, 2H), 4.38(s, 2H), 6.57および8.24(each d, 2H), 7.28(s, 5H), 7.10-7.33および7.42-7.57(each m, 4H)

#### 【0016】実施例3

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジン・2塩酸塩5.5gを2-メルカプトベンズイミダゾール1.9gおよび12.5%水酸化ナトリウム10mlを含有するエタノール50ml中に加え、1.5

85

時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.14 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.90 および 4.10 (each t, 4H), 4.02 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 6.60 および 8.24 (each d, 2H), 7.08-7.24, 7.32-7.57 および 7.68-7.90 (each m, 11H)

#### 【0017】実施例4

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-テトラヒドロナフチル)アミノ)エトキシ)ピリジン・2塩酸塩 7.7 g を2-メルカプトベンズイミダゾール 3.1 g および 12.5%水酸化ナトリウム 20 ml を含有するエタノール 50 ml 中に加え、2時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-テトラヒドロナフチル)アミノ)エトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.24 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.70-3.15 (m, 2H), 3.35-3.61 (m, 1H), 3.88 (s, 2H), 4.05-4.30 (m, 2H), 4.35 (s, 2H), 6.64 および 8.29 (each d, 2H), 7.00-7.60 (m, 9H)

#### 【0018】実施例5

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジン・2塩酸塩 3.4 g を2-メルカプトベンズイミダゾール 1.4 g および 12.5%水酸化ナトリウム 10 ml を含有するエタノール 50 ml 中に加え、1時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.20 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.87-3.30 (m, 3H), 3.80 (dd, 2H), 4.10 (m, 2H), 4.38 (s, 2H), 6.69 および 8.28 (each d, 2H), 6.95-7.24 および 7.40-7.

57 (each m, 8H)

#### 【0019】実施例6

2-クロロメチル-3-メチル-4-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジン・2塩酸塩 4.2 g を2-メルカプトベンズイミダゾール 1.6 g および 12.5%水酸化ナトリウム 10 ml を含有するエタノール 50 ml 中に加え、1.5時間加熱還流する。反応終了後、エタノールを溜去し、残渣に水を加えて炭酸カリウムで飽和後、酢酸エチルで抽出する。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を溜去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、2%メタノール-クロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾールが油状物として得られる。

NMR (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm): 2.20 (s, 3H), 2.72-3.37 (m, 2H), 3.42-3.69 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 4.00-4.28 (m, 2H), 4.37 (s, 2H), 6.64 および 8.24 (each d, 2H), 6.90-7.58 (m, 13H)

#### 【0020】実施例7

2-[3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 3.0 g のクロロホルム 200 ml 溶液にメタクロロ安息香酸 1.2 g を加え、室温にて20分間攪拌する。-15℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 2.0 g を加え、20分間攪拌し、ついでアンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを8%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

#### 【0021】実施例8

2-[3-メチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル]メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール 3.0 g のクロロホルム 200 ml 溶液に、メタクロロ安息香酸 1.3 g を加え、室温にて20分間攪拌する。-15℃に冷却後、80%メタクロロ過安息香酸 2.0 g を加え、20分間攪拌し、ついでアンモニアガスを通し、生じた沈澱を濾別する。濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、エタノール性アンモニアを8%含有するクロロホルムで溶出すると、2-[3-メチル-4-(2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル]メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾールが無晶形粉末として得られる。

【0022】同様に以下化合物を製造することが



できる。

- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロプロピルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(1-テトラヒドロナフチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロペンチルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-シクロペンチルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-クロロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-フルオロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-フルオロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- 【0023】◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-メチルベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-メチルベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール
- ◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(3-トリフ

ルオロメチルベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(3-トリフルオロメチルベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-ニトロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-(4-ニトロベンジル)-N-シクロヘキシルアミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-エチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-エチル-N-(1-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノエン-3-イル)メトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(7-クロロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

【0024】◎ 2-〔3-メチル-4-(7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(7-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-3-イル)メトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルチオ-1H-ベンズイミダゾール

◎ 2-〔3-メチル-4-(2-(N-メチル-N-(2-ナフチルメチル)アミノ)エトキシ)ピリジル〕メチルスルフィニル-1H-ベンズイミダゾール

フロントページの続き

(51) Int. Cl. 5

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 213:00

235:00)

A7

(C 0 7 D 401/14

213:00

217:00

235:00)

(72) 発明者 池田 敬史

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社中央研究所内

(72) 発明者 横山 賀人

福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉  
富製薬株式会社中央研究所内

A 8